

**ZUR FRAGE DER PERSISTENZ VON
TREPONEMA PALLIDUM NACH EINER
PENICILLINBEHANDLUNG**

Solveig Vogt

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551924_0030

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. O. Braun-Falco)

ZUR FRAGE DER PERSISTENZ VON TREPONEMA PALLIDUM
NACH EINER PENICILLINBEHANDLUNG

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
in der Zahnheilkunde verfaßt und einer Hohen Medizinischen
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu
München

vorgelegt von

Solveig Vogt

aus

München

Jahr 1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter:	Prof.Dr.D.Petzoldt
Mitberichterstatter:	Prof.Dr.O.Braun-Falco
Dekan:	Prof.Dr.W.Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	29.1.1974



GLIEDERUNG

A. EINLEITUNG

B. I. Die Wirkung des Penicillins auf *Treponema pallidum*

II. Überlebensmöglichkeiten für *Treponema pallidum*

1. Phagozytose
2. Bildung von L-Formen
3. Zystenbildung

III. Beobachtung persistierender Treponemen bei Menschen

1. In Lymphknoten
2. Im Kammerwasser

IV. Beobachtung persistierender Treponemen bei Tieren

V. Diskussion

C. ZUSAMMENFASSUNG

D. LITERATURVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG

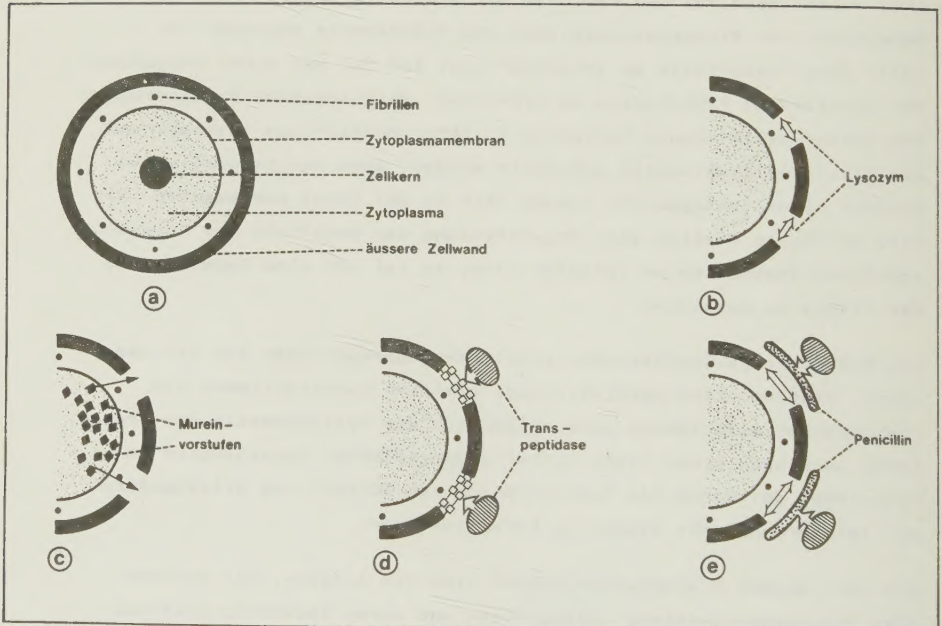
Die Erfolge der Penicillinbehandlung bei Lues sind unbestritten. Untersuchungen zeigen, daß eine einmalige Penicillinbehandlung der Lues ausreichend ist und Rezidive nur selten vorkommen, wenn die Behandlung vom Wirkungsmechanismus des Medikaments angepaßt ist (21). Eine "restitutio ad integrum" aber ist nur bei einer Behandlung der Syphilis im Frühstadium zu erreichen. Pathologische Veränderungen der Spätsyphilis können lediglich in ihrer Entwicklung gestoppt und die klinische Symptomatik gebessert werden. Auch die serologischen Zeichen einer Spätsyphilis lassen sich in der Regel nur bessern. Nie wird in diesem Stadium eine Negativierung der Resultate der luesserologischen Reaktionen zu erzielen sein, es ist nur eine Verminderung des Titers zu erreichen.

Die Bedeutung persistierender positiver Luesreaktionen ist ein ungelöstes Problem. Sind persistierende positive Luesreaktionen als "Serumnarbe" aufzufassen oder zeigen sie das Vorhandensein von Treponemen auch nach einer "lege artis" durchgeführten Luestherapie im Organismus an? Durch die Beobachtungen von COLLART und Mitarbeitern hat letztere Ansicht wieder an Boden gewonnen.

Die vorliegende Dissertation stellt sich die Aufgabe, die Befunde über Treponemenresistenz darzustellen und deren Bedeutung kritisch zu würdigen.

B. I. Die Wirkung des Penicillins auf Treponema pallidum

Zu den ersten Arbeiten über die Wirkung des Penicillins auf Bakterien gehören die Befunde von HOBBY und Mitarbeiter (16), die erkannten, daß Penicillin nur gegen in der Vermehrung befindliche Bakterien wirkt. Schon 1946 wurde die mögliche Wirkung auf die Bakterienzellwand diskutiert (7). PARK und Mitarbeiter (25, 26) konnten zeigen, daß mit Penicillin behandelte Staphylokokken-Kulturen die Vorstufen des Zellwandbaustoffes Murein anhäuften. Heute steht fest, daß Penicillin



Hemmung der mikrobiellen Synthese durch Penicillin.

- a) Querschnitt eines Treponema palidum.
- b) Lysozymwirkung auf die Treponemenzellwand.
- c) Bildung der Mureinvorstufen im Zytoplasma.
- d) Synthese der Treponemenzellwand mittels Transpeptidase.
- e) Hemmung der Zellwandsynthese infolge Blockierung der Transpeptidase durch Penicillin.

Abbildung aus A. KERN,
Zschr.ärztl.Fortbild.65, Jg.H.17 (1971)

in die Synthese der aus einem Mureingerüst bestehenden Zellwand eingreift, indem es zu einer irreversiblen Bindung der Transpeptidase führt, die dadurch für den Ablauf der Reaktionen an der Zellwand blockiert ist. Infolgedessen fällt die Synthesefunktion der Transpeptidase, insbesondere die Quervernetzung der Polysaccharid-Pentapeptidketten der Zellwand, aus. Die Bakterienzellwand erleidet so ein fehlerhaftes Wachstum (30). Das Protoplasma aber bleibt vom Penicillin unbeeinflusst und nimmt an Größe zu. Die weitere Protoplasmavermehrung bei defekter Zellwand ist die Grundlage der Penicillinwirkung. Auf Grund des hydrostatischen Dehnungsdruckes entstehen Zellwandlücken und Protoplasma tritt aus, die Zelle platzt (17, 18). Das Schicksal des Bakteriums ist jetzt vom "osmotischen Klima" der Umgebung abhängig: In einem hypotonen Milieu kommt es zur Zellwandruptur, da das Protoplasma nicht dem inneren osmotischen Druck standhalten kann. Ein hypertones Milieu aber ermöglicht das Überleben des Mikroorganismus als Sphäroplast (s.u.). Penicillin wirkt also nur dadurch, daß es das wachsende Protoplasma zum Austritt durch eine defekte Zellwand bringt. Ob daraufhin Lyse erfolgt oder nicht, hängt von der Wirkung des neuen Milieus ab.

Wir wissen, daß bei frischen syphilitischen Infektionen des Menschen die Generationszeit von *Treponema pallidum*, d.h. das Intervall zwischen zwei Teilungen, etwa 33 Stunden beträgt (22). Würde das Protoplasma auf Grund dieses langsamen Wachstums innerhalb der Zellwände bleiben oder genügend Elastizität besitzen, sich den osmotischen Verhältnissen der Umgebung anzupassen, käme es möglicherweise nicht zu Zellwandruptur und Keimtod.

Im Frühstadium der Syphilis ist die Transpeptidase-Aktivität relativ hoch (18). Hier bewirkt Penicillin eine Zerstörung der Treponemen und eine Heilung ist möglich. In den späteren Phasen der Syphilis dagegen ist mit großer Wahrscheinlichkeit die Zellwandsynthese und damit die Vermehrung der Treponemen infolge der zunehmenden immunologischen Prozesse im Organismus reduziert. Die körpereigene Abwehr könnte also zu einer Verlängerung der Generationszeiten des Erregers führen, wodurch die Angriffsmöglichkeiten des Penicillins vermindert sind.

Einige Verfasser haben feststellen können, daß trotz wiederholter hochdosierter Antibiotikagaben die überlebenden Treponemen bei Patienten mit Spätluës kaum angreifbar sind (COLLART et al. (5e); GOLDMAN (11); YOBIS (37a, b); SMITH (32b) und CHRISTMAN (4)-).

Wenn man davon ausgeht, daß im Spätstadium der Syphilis eine weitgehende Bakteriostase vorliegt, könnte man hier das Kernproblem der Behandlung dieser Krankheit sehen. Die spezifischen serologischen Untersuchungen auf Syphiliserreger verbleiben in fast allen Fällen, auch nach Penicillinbehandlung, positiv. Diese Tatsache wird zurückgeführt auf die antigene Wirkung der überlebenden Treponemen, die sich in einer meist lebenslänglichen Seroreaktivität im Treponema-pallidum-Immobilisierungs- (TPI) Test und im Fluoreszenz-Treponemen-Antikörper- (FTA) Test zeigen.

II. Überlebensmöglichkeiten für Treponema pallidum

Eine wirksame Therapie der Syphilis erfordert in jedem Stadium der Erkrankung einen gleichbleibenden Penicillinserumspiegel in der Höhe von 0.03 E/ml (21). Trotz Verabreichung von Penicillindosen, die zu einem weit höheren Serumspiegel führen als die genannte, sind überlebende Treponemen im Kammerwasser und in der Cerebrospinalflüssigkeit gefunden worden. Es müssen also in diesen Fällen Bedingungen vorgelegen haben, die das Überleben der Treponemen begünstigten.

1. Phagozytose

Heute weiß man, daß Treponema pallidum sowohl extrazellulär als auch intrazellulär im Wirtsorganismus existieren kann (s.u.). Die Erreger dringen in verschiedene Zellarten des Wirts ein, darunter auch in solche mit phagozytierenden Eigenschaften.

Noch im Jahre 1969 vertrat DRUSIN (9) auf Grund elektronenmikroskopischer Betrachtung von Treponema pallidum in menschlichen Primärläsionen die Ansicht, daß diese Erreger nur extrazellulär im

Wirtsorganismus vorkommen können: "In each section the bacterial cells are located in the extracellular space. We have never observed them within the cytoplasm of a host cell."

Die von HASEGAWA (14) im gleichen Jahr durchgeführten Untersuchungen von Plasmazellen in *Condylomata lata* brachten als Resultat: "It is conceivable that plasma cells are incapable of phagocytosing spirochetes."

Dagegen haben etliche Untersucher in den letzten Jahren die intrazelluläre Lage von *Treponema pallidum* nachweisen können, darunter sind AZAR und KURBAN, 1970 (2), OVCINNIKOV und DELEKTORSKIJ, 1971 (23c) sowie SYKES und MILLER, 1971 (34). Nachgewiesen wurden die Treponemen in phagozytierenden Zellen wie Makrophagen, Endothelzellen, Monozyten, Fibroblasten, Lymphozyten, neutrophilen Leukozyten und in den anti-körperbildenden Plasmazellen.

LAUERDALE und GOLDMAN (19) haben die intrazellulären *Treponemata pallida* eingehend studiert. Sie haben eine unterschiedliche Struktur der intrazellulären im Vergleich zu den extrazellulären Treponemen feststellen können. Als besondere Merkmale der intrazellulären Mikroorganismen sind zu nennen: stärkere Elektronendichte, Fehlen von Fibrillen und geringere Größe.

Phagozytose ist u.a. als eine Verteidigung des Körpers gegen Infektionen zu betrachten, wobei Fremdkörper, Mikroben und Zellen aufgenommen und verdaut werden. Die Phagozytose darf nicht als das Ende eines Kampfes zwischen den Mikro- und Makroorganismen betrachtet werden. Es ist eher der Anfang dieses Kampfes, dessen Verlauf von der immunologischen Aktivität des Körpers und dem Zustand des Erregers, in diesem Fall *Treponema pallidum*, abhängt (s.u.). Penicillin führt zu einer Zunahme der Phagozytose durch Erhöhung der Anzahl phagozytierender Zellen in dem Augenblick, in dem die Behandlung einsetzt (23e). Die Penicillintherapie bei Syphilis hat also eine therapeutische Wirkung sowohl durch Angriff auf die Treponemen selbst, als auch durch Beeinflussung der Phagozytose. In den Makrophagen findet eine vollständige Verdauung und Vernichtung der Treponemen statt. In den Zellen wie

Lymphozyten, Endothelzellen und Plasmazellen kommt es aber zu einer unvollständigen Phagozytose, Endozytobiose genannt. Daraus geht hervor, daß das Schicksal des Erregers verschieden ist, je nach Art der Zelle, durch die er phagozytiert wird.

Plasmazellen als antikörperbildende Zellen "par excellence" scheinen als fakultative Phagozyten zu funktionieren (3). AZAR und KURBAN (2) haben als erste von der intraplasmazellulären Lage von *Treponema pallidum* berichtet und beobachtet, daß die Erreger dabei ihre morphologische Struktur wie auch andere charakteristische Merkmale beibehalten.

1969 konnten OVCINNIKOV und DELEKTORSKIJ *Treponema pallidum* in Plasmazellen eines acht Monate alten Kaninchenschankers, der bereits mit Penicillin behandelt worden war, nachweisen (23c).

Die beiden oben genannten Verfasser haben durch elektronenmikroskopische Beobachtungen feststellen können, daß die in Plasmazellen aufgenommenen *Treponemata pallida* sich durch eine Membran schützen, die angeblich von den Plasmazellen selbst gebildet wird (23d). Diese "Einkapselung" bewahrt die Erreger vor Vernichtung. Sie können auf dem Blutweg an entfernte Organe und Gewebe gelangen, zu denen Antibiotika und Antikörper schwer Zugang haben.

Wie bekannt, sind die Plasmazellen für die Antikörperbildung verantwortlich. Die Frage nach der Möglichkeit direkter Stimulation der antikörperbildenden Zellen durch das darin "eingekapselte" Antigen wird zur Zeit diskutiert. Eine lang anhaltende Bildung von Antikörpern und die Persistenz der positiven Seroreaktivität könnten durch die Anwesenheit von Antigen in Plasmazellen erklärt werden. ABE (1) vertrat die Meinung, daß die intrazelluläre Lage eine Aufbewahrung der *Treponemen* ermöglicht, wobei Antigenität, Lebensfähigkeit und Pathogenität bewahrt bleiben.

1972 bestätigte GOLDMAN die Auffassung, daß die intrazelluläre Lagerung ein Schutz für die *Treponemen* sei, die dadurch vor der Wirkung von Medikamenten und immunologischen Reaktionen bewahrt bleiben (19).

2. Bildung von L-Formen

Penicillin bewirkt am Bakterium morphologische Veränderungen. So geht bei fortschreitendem Wachstum die Fähigkeit zur Zellteilung verloren und es entstehen Ketten und Fäden. Auch Riesenformen werden durch starke Vermehrung des Zytoplasmas gebildet (10). Unter weiter fortschreitendem Verlust der Stützfunktion der Zellwand können die Keime dann sphärische Formen annehmen. Dies wurde zuerst von LEDERBERG (20) an verschiedenen Keimen (keine Spirochäten) beobachtet. Für die Erzeugung von solchen Rundformen ist ein hypertonisches Medium, das diese am Platzen hindert, eine Voraussetzung. Der Sphäroplast ist ein Keim mit defekter, aber noch partiell vorhandener Zellwand. Er wird auch als L-Form des Keimes bezeichnet. Die Sphäroplastenbildung verschiedener Mikroorganismen ist von Bedeutung für Diagnose, Verlauf und Behandlung verschiedener Krankheiten. Sphäroplasten oder L-Formen werden definiert als "independent growth variant of bacteria that lack a rigid wall and have a potential reversibility to the parent strain." (HIJMANS, van BOVEN und CLASENER (15)-). Die Sphäroplasten werden außerdem als anpassungsfähige Varianten von Mikroorganismen betrachtet, die entstehen können, wenn ungünstige Umweltverhältnisse herrschen.

TIMAKOV (35) meint, L-Formen der Bakterien seien von großer Wichtigkeit für die Pathogenese von Entzündungen, die nach einem latenten oder chronischen Verlauf entstehen. Wörtlich: "In this condition, despite the fact that the L-forms are preserved in the organism for a long period, their virulence is reduced and this creates the illusion of clinical and bacteriological cure, but if during that period curative measures are stopped or immunity is weakened for some reason or another, the L-forms revert to their initial stage and cause a relapse of the disease."

Die Frage erhebt sich, ob *Treponema pallidum* diese L-Form bilden kann, und wenn das der Fall ist, welches die auslösenden Faktoren dafür sind. Die Sphäroplastenbildung von *Treponema pallidum* ist bisher wenig untersucht worden. Die Russin USTIMENKO hat sich mit diesem Problem befaßt. Sie hat in ihren Untersuchungen zeigen können, daß

gezüchtete *Treponemata pallida* nach Penicillinexposition in die L-Form übergehen (24). Diese Umwandlung ist rückgängig, wenn die Treponemen auf einen Nährboden ohne Penicillin übergeführt werden. Durch das Betrachten der L-Form im Elektronenmikroskop konnte USTIMENKO morphologische Phänomene des veränderten Keimes beobachten: L-Formen erwiesen sich als runde Strukturen von verschiedener Größe und unterschiedlicher Elektronendichte. Die äußere Wand ist verschwommen, doch sind sowohl Zytoplasmamembran wie Zytoplasma deutlich zu erkennen.

OVCINNIKOV und DELEKTORSKIJ haben diese Untersuchungen von USTIMENKO bestätigt, indem sie auf künstlichen Nährböden gezüchtete *Treponemata pallida* im Elektronenmikroskop beobachteten. Ferner betonten sie, daß L-Formen in Streßsituationen entstehen können, wie sie USTIMENKO künstlich durch Penicillin herbeiführte (23c). Jedoch ist es den beiden Untersuchern noch nicht gelungen, L-Formen direkt aus syphilitischen Tieren zu isolieren. Sie bezweifeln aber nicht, daß diese in Kaninchengewebe gegenwärtig sein können.

Die Untersuchungsergebnisse von USTIMENKO beweisen nicht nur, daß die L-Form von *Treponema pallidum* durch die Einwirkung eines Agens, hier Penicillin, entsteht, sondern auch, daß diese L-Form gleichzeitig dem Agens gegenüber resistent ist. Wie früher erwähnt, hat Penicillin seinen Angriffspunkt in der Zellwand des Bakteriums. Die L-Form aber besitzt keine starre, sondern eine defekte Zellwand, die im Elektronenmikroskop verschwommen und teilweise aufgelöst erscheint. Hier kann Penicillin seine Wirkung nicht mehr entfalten.

WILLCOX (36) diskutiert die Möglichkeit eines Transports von L-Formen zu weit entfernten Geweben des Körpers, in denen diese später ihre ursprüngliche Gestalt wieder annehmen, sobald der Einfluß des Penicillins aufgehört hat.

3. Zystenbildung

OVCINNIKOV und DELEKTORSKIJ (23a, b) haben Entwicklung und Umwandlung des Syphiliserregers in das "Zystenstadium" untersucht und dabei

festgestellt, daß dieser Zustand eintreten kann, wenn ungünstige Existenzbedingungen für Treponemen vorliegen. Die Zystenbildung ist ein Schutzmechanismus, der z.B. bei unzureichender Ernährung, bei Sauerstoffmangel und Temperaturveränderungen das Überleben und die Vermehrung der Treponemen ermöglicht. Mit Hilfe des Elektronenmikroskops ist es den beiden genannten Verfassern gelungen, die Gegenwart von Zysten im Schanker eines Kaninchens zu demonstrieren (23c). Sie konnten beobachten, daß sich Treponemen zu einer kompakten Rolle dicht aneinander lagern, wobei sie von einer mucösen Kapsel umhüllt werden. Die Zyste ist durch die Anwesenheit dieser Kapsel, sowie durch die Erhaltung aller strukturellen Merkmale charakterisiert. Die mucöse Kapsel stellt für die Penetration von Antikörpern und Medikamenten ein Hindernis dar. Für einen wichtigen Beweis der Lebensfähigkeit der Zysten halten sie deren Beweglichkeit, wie sie im Dunkelfeld- und Phasenkontrastmikroskop zutage kommt (23a). Überträgt man Kulturen, die viele Zysten und fast keine gewöhnlichen Spiralformen enthalten von einem Mangelnährboden auf einen vollwertigen Nährboden, beobachtet man, daß es zum Heranwachsen normaler Spiralformen kommt.

III. Beobachtung persistierender Treponemen bei Menschen

1. In Lymphknoten

COLLART berichtete als erster von der Anwesenheit von *Treponema pallidum* in Lymphknoten bei Tieren und Menschen trotz erfolgter Penicillintherapie (5a, b, d). Seine Untersuchungen zielten darauf ab, folgende zwei Fragen zu beantworten:

- a) Welche Bedeutung haben die positiv verbleibenden serologischen Reaktionen bei einer alten und bereits behandelten Syphilis für den Erkrankten?
- b) Wirkt Penicillin in der Behandlung einer Spätluës gleichermaßen effektiv wie in der Behandlung einer frischen Luës?

Er führte zu diesem Zweck Untersuchungen an Tieren und Menschen durch. Hier soll zunächst von den Beobachtungen an syphilitisch erkrankten

Menschen berichtet werden (5b, c).

Die Inguinallymphknoten von neun Syphilitikern wurden untersucht:

Ein Fall von Tabes bei einem Syphilitiker, dessen Infektion ignoriert und unzureichend behandelt wurde.

Fünf Fälle von Tabes, die mehrere Jahre hinweg behandelt wurden.

Ein Fall von progressiver Paralyse, der bereits 19 Jahre lang behandelt wurde.

Zwei Fälle von latenter und bereits behandelter Syphilis.

Alle Patienten wiesen positive TPI-Werte auf; mit dem Silberimprägnationsverfahren nach Dieterlé konnte in den Leistenlymphknoten bei sämtlichen Patienten *Treponema pallidum* nachgewiesen werden.

Serologische, biologische und bakteriologische Untersuchungen wurden angestellt und erbrachten laut COLLART folgende Ergebnisse:

1. Eine Penicillinbehandlung im späten Stadium der Syphilis vermag nicht alle Treponemen, die sich im Organismus befinden, zu beseitigen. Dosis und Anzahl der Behandlungen spielen hierbei offensichtlich keine Rolle.
2. Das Vorhandensein von Treponemen im Gewebe erklärt die Anwesenheit von immobilisierenden Antikörpern nach Behandlung.
3. Es zeigte sich im Tierversuch, daß die Treponemen ihre Vitalität behalten haben, doch gibt es Grund zur Annahme, daß sie ihre Virulenz oder einen Teil davon verloren haben und als Kommensalen im Organismus weiterleben.
4. Vermutlich kann das Gleichgewicht zwischen Mikroorganismus und Wirt unter gewissen, uns unbekannten biologischen Bedingungen in der Weise gestört werden, daß sie ihre Virulenz zurückgewinnen.
5. Der Verfasser zieht aus seinen Beobachtungen den Schluss: "We are not for the moment in possession of any treatment capable of "sterilising"- bacteriologically speaking- an organism which has been infected with Schaudinn's spirochaeta over a long period of time".

1965 hat YOBS Lymphknoten von 45 in verschiedenen Stadien an Syphilis erkrankten, inhaftierten Männern untersucht (37a). Sämtliche Patienten waren früher bereits behandelt worden und wiesen positive TPI-Titer auf. Es wurde angenommen, daß eine angemessene und ausreichende Behandlung durchgeführt worden war. Fünf davon waren im ersten Stadium ihrer Erkrankung behandelt worden, sechs im zweiten Stadium, elf im frühen Spätstadium und neunzehn im späten Spätstadium. Drei wurden auf Grund einer symptomatischen Neurosyphilis und zwei auf Grund einer Congenitallues behandelt. Achtzehn der behandelten Männer hatten Penicillin bekommen, fünf Arsen und Wismuth. Zwanzig hatten im Laufe ihrer Erkrankung sowohl eine Penicillinbehandlung, wie auch eine Arsen-Wismuth-Behandlung erhalten. In zwei Fällen wurden gleich am Anfang Arsen, Wismuth und Penicillin in der Behandlung eingesetzt. Zum Nachweis eventuell vorhandener Treponemen wurden Dunkelfeldmikroskopie, Silberimprägnationsverfahren und Antikörper-Fluoreszenz-Test verwendet. Die Virulenz der Keime sollte durch Übertragung des entnommenen Lymphknotengewebes auf Tiere nachgewiesen werden.

Nur bei fünf der 45 Patienten konnten treponema-pallidum-ähnliche Gebilde nachgewiesen werden: Bei zwei Patienten enthielt das Lymphknotengewebe virulente Keime, wie sich durch Übertragung auf Tiere feststellen ließ. Mit dem FA-Test konnte nur bei einem dieser beiden Patienten Treponema pallidum nachgewiesen werden. Bei zwei anderen Patienten wurde mit dem FA-Test Treponema pallidum direkt in deren Lymphknoten nachgewiesen, allerdings löste die Inokulation der Erreger auf Tiere hier keine Krankheitssymptome aus. In einem fünften Fall konnte nur mit Hilfe des Silberimprägnationsverfahrens der Syphiliserreger nachgewiesen werden, im Tierversuch waren auch hier die Ergebnisse negativ.

Nachdem diese fünf Patienten unter genauer Beobachtung erneut einer Behandlung unterzogen worden waren, konnte bei keinem der Patienten mehr Treponema pallidum nachgewiesen werden. Der Nachweis wurde versucht durch Lymphknotenübertragung auf gesunde Kaninchen und nachfolgender dunkelfeldmikroskopischer Betrachtung der syphilitischen Erscheinungen sowie mit serologischen Tests. Die Beobachtungszeit

betrug sechs Monate. Die Ergebnisse von YOBS' Untersuchungen zeigen, daß bei einem Patientengut von 45 vorher behandelten Syphilitikern nur zwei virulente Erreger in sich trugen. Bei einem dieser Patienten war die frühere Behandlung zweifelhaft. In zwei anderen Fällen wurde *Treponema pallidum* mit einer spezifischen Immunofluoreszenzreaktion nachgewiesen, wobei einer dieser Patienten homosexuelle Aktivitäten während des Untersuchungszeitraumes zugab. Bei einem fünften Patienten wurden mit Hilfe eines unspezifischen Nachweisverfahrens *treponema*-ähnliche Gebilde gefunden.

YOBS betont, daß alle Möglichkeiten einer Reinfektion zuerst ausgeschlossen werden müssen, bevor ihre Ergebnisse als ein Beweis der Überlebensfähigkeit virulenter *Treponemen* im Menschen nach ausreichender Behandlung angesehen werden dürfen. Die Verfasserin unterstreicht die Möglichkeit einer unzureichenden früheren Behandlung bei den Patienten, die sie für ihre Untersuchungen verwendete. Drei Monate nach kontrollierter Behandlung wurden bei keinem der vorher als positiv bezeichneten Patienten *Treponemen* nachgewiesen. Penicillin wird von der Verfasserin als ein effektives therapeutisches Mittel in der Syphilisbehandlung betrachtet, gleichgültig in welchem Stadium der Krankheit es eingesetzt wird. Sie zieht den Schluss, daß eine Penicillinbehandlung, die gemäß gültiger Richtlinien durchgeführt wird, zu einer Beseitigung des Syphiliserregers führen dürfte. Reinfektion und unzureichende vorherige Behandlung spielen ihrer Meinung nach eine wichtige Rolle als Erklärung für das Vorhandensein von *Treponema pallidum* nach der Behandlung.

Im Gegensatz dazu kommt YOBS in einer späteren Arbeit zu der Auffassung, daß es *Treponemen* doch möglich ist, eine Penicillinbehandlung im Stadium der Spätsyphilis zu überstehen(37b). Diese Arbeit baut auf der oben berichteten Veröffentlichung (37a) auf. Die sechsmonatige Beobachtungszeit der Empfängertiere, die mit Lymphknotenmaterial der fünf wiederbehandelten Patienten inokuliert worden waren, wurde auf zwölf Monate verlängert. In der verlängerten Beobachtungszeit zeigte sich, daß zwei der Empfängertiere eine dunkelfeldpositive Orchitis entwickelten,

ferner wurden atypische serologische Reaktionen registriert. Am Ende der zwölf Monate hatte sich die Situation nicht verändert, nur bei den zwei oben erwähnten Tieren ließen sich im Dunkelfeldmikroskop Zeichen einer Infektion finden. Diese Ergebnisse veranlaßt die Verfasserin, sich der Meinung COLLART's anzuschließen, daß Penicillin Treponemen, die über längere Zeit im Körper rezidieren, nicht zu beseitigen vermag. YOBBS korrigiert damit ihre frühere Aussage, Treponemen würden eine Penicillinbehandlung nicht überleben.

2. Im Kammerwasser

1967 wiesen SMITH und ISRAEL zum ersten Mal auf die Anwesenheit von lebenden Treponemata pallida im Kammerwasser des Auges hin (32a). Sie begannen 1963 eine umfangreiche Studie über späte seronegative Syphilis an der Universität von Miami (31b). Diese Studie umfaßte sowohl grundlegende Experimente an Tieren (s.u.), als auch an Menschen. 2000 Patienten, die auf Grund pathologischer Augenveränderungen bzw. neurologischer Erkrankungen in die Klinik kamen, wurden untersucht. Über 700 Fälle von Spätsyphilis konnten registriert werden, 200 davon waren seronegativ (Nachweis mit FTA-ABS-Test). Als Kriterien für die Diagnose waren maßgebend:

- a) Anamnese
- b) Klinische Zeichen
- c) Serologische Beweise
- d) Nachweis von Treponema pallidum

Jeder Patient erfüllte mindestens eines dieser Kriterien.

SMITH und ISRAEL fassen ihre Beobachtungen folgendermaßen zusammen:

1. Klinische Manifestation der Ocular- und Neurosyphilis werden in der Praxis häufig beobachtet. In seiner Klinik waren es 700 Fälle in vier Jahren.
2. Eine negative Syphilisserologie schließt die Erkrankung im aktiven bzw. chronischen Stadium nicht aus.
3. Der FTA-ABS-Test ist der zur Zeit sicherste Test auf Spätsyphilis.
4. Bewegliche Spirochäten können im Auge ohne irgendwelche pathologischen Veränderungen gefunden werden.

5. Spirochäten sind in spätluetischen Patienten sowohl vor, als auch nach einer angemessenen Penicillintherapie vorhanden.

Die Möglichkeit, daß persistierende Intraoculartreponemen als Ursache für Uveitis und andere krankhafte Veränderungen des Auges in Frage kommen, regte viele Untersuchungen auf diesem Gebiet an.

GOLDMAN und GIRARD untersuchten zwei Patienten, die an congenitaler Syphilis mit interstitieller Keratitis und Taubheit litten (11). Kammerwasser dieser zwei Patienten, die beide 52 Jahre alt waren, enthielt Spirochäten vom Typ *Treponema pallidum*. Sie wurden früher mehrmals antisyphilitisch behandelt, doch unterzog sie GOLDMAN erneut einer Penicillinbehandlung, die aber gleichfalls erfolglos war. Die intraoculare Entzündung blieb weiter bestehen.

SMITH stellt in einem Bericht eine junge Patientin vor, die an einer seronegativen Spätluës erkrankt war, welche sich an den Augen als Neuroretinitis und Uveitis manifestiert hatte (32b). Nachdem im Kammerwasser Spirochäten gefunden wurden, wurde eine Behandlung mit 9.2 Mill. I.E. eines Langzeitpenicillins, aufgeteilt auf vier wöchentliche intramuskuläre Injektionen, durchgeführt. Nach dieser Behandlung zeigte die Untersuchung des Kammerwassers im Dunkelfeldmikroskop weiterhin bewegliche Spirochäten. Die Erreger ließen sich mit spezifischen serologischen Tests als *Treponemata pallida* identifizieren.

Um die Natur der überlebenden Erreger aufzuklären, führten SMITH und seine Mitarbeiter Laboruntersuchungen durch. Eines der Experimente erscheint hier mitteilenswert (31a): Von einem Patienten mit behandelter Spätsyphilis wurde während einer Kataraktoperation Kammerwasser aus einem entzündungsfreien Auge gewonnen. Dieses wurde auf den Hoden eines gesunden Kaninchens inokuliert. Einen Monat später vergrößerte sich dieser Hoden und es konnten Spirochäten durch Biopsie nachgewiesen werden.

In einer weiteren Arbeit (32c) betonte SMITH die Möglichkeit der Erholung von Spirochäten nach passiver Übertragung auf Primaten, selbst wenn vorher drei verschiedene serologische Tests (VDRL, TPI, FTA-ABS)

am Patienten negativ waren. Zur Unterstützung dieser Hypothese entnahm er Kammerwasser und Liquor cerebrospinalis von einem Patienten mit später seronegativer Ocular- und Neurosyphilis, welche klinisch diagnostiziert worden waren, und übertrug beides auf Affen. Hier ließen sich Spirochäten nachweisen.

CHRISTMAN und Mitarbeiter beschrieben 1968 einen Zusammenhang zwischen chronischen Augenentzündungen und intraocularen Treponemen (4). Sie untersuchten das Kammerwasser von 36 Patienten, die an folgenden Erkrankungen litten: chronische Uveitis, Chorioretinitis, interstitielle Keratitis, Linsendislokation, Opticusatrophie und Neurosyphilis. Bei zwölf Patienten wurden Treponemata pallida gefunden (nachgewiesen durch die Fluoreszenz-Antikörper-Dunkelfeldmethode). Sieben dieser Patienten wurden mit Ampicillin und Probenicid behandelt. Die deutlichste Antwort auf die Behandlung zeigten sechs Patienten mit akuter Uveitis, bei fünf von ihnen kam es zu sofortiger Heilung und Beseitigung der Intraoculartreponemen. Zwei dieser fünf Patienten erlitten gelegentlich Rückfälle, wobei die intraocularen Treponemen wieder nachweisbar wurden. Bei einem Patienten konnten trotz Therapie weder die Uveitis noch die Treponemen beseitigt werden.

DUNLOP ging in einer 1969 veröffentlichten Arbeit der Frage nach, ob eine Spätsyphilis Ursache einer Iritis sein kann (8a). Er untersuchte Kammerwasser von neun Patienten, die sämtliche an Syphilis erkrankt waren. Treponemen wurden in fünf Fällen gefunden (mit dem FTA-Abs-Test nachgewiesen), bei zwei von ihnen waren sie auch im Liquor cerebrospinalis nachweisbar. In vier Fällen ließen sich keine Treponemen im Kammerwasser nachweisen, drei von ihnen litten an Congenitalsyphilis und wiesen corneale Narben als Folge einer interstitiellen Keratitis auf. Bei einem dieser drei Patienten wurde Cerebrospinalflüssigkeit untersucht; auch hier fanden sich keine Treponemen. Der vierte Patient hatte eine rezidivierende Iritis und zusätzlich chorioretinale Narben. Zwei der Patienten mit negativen Ergebnissen hatten eine lokale Corticosteroidtherapie erhalten. Zur Kontrolle untersuchte DUNLOP Kammerwasser von vier Patienten, die an anderen Krankheiten als Syphilis litten. Es fanden sich hier keine Treponemen.

In der oben erwähnten Studie an neun Patienten mit Spätsyphilis hatten sämtliche Cortison erhalten. Dies könnte, betont DUNLOP, die Infektion aktiviert haben.

Eine Untersuchung von RICE aus dem Jahre 1970 (29) an 21 Patienten, die auf Grund von Augenkrankheiten stationär behandelt wurden, zeigte, daß 19 von ihnen an einer treponemalen Infektion litten. Die übrigen zwei wiesen chorioretinale Veränderungen auf, die stark auf Syphilis verdächtig waren. Kammerwasser wurde in 18 Fällen untersucht, bei 10 davon fanden sich treponemaähnliche Gebilde. Unter anderem waren die Treponemen gegenwärtig im Kammerwasser eines 19-jährigen Patienten, der an einer interstitiellen Keratitis litt und wegen congenitaler Syphilis im Alter von sechs Jahren mit 28 Mill. I.E. Penicillin und mit Wismuth behandelt worden war.

1970 machten HARDY und Mitarbeiter eine interessante Beobachtung bei einer frisch an Syphilis erkrankten Schwangeren (13). Die Patientin wurde 10 Tage vor der Niederkunft mit 2.4 Mill. I.E. Benzathin-Penicillin behandelt - einer Therapie, die als ausreichend bei Syphilis im frühen Stadium zu betrachten ist. Der Säugling erhielt nach der Geburt 17 Tage lang hohe Penicillindosen, verstarb jedoch am 22. Lebenstag. Nach dem Tod des Kindes wurden aus dessen Auge Kammerwasser und ein Stück Gewebe gewonnen und im Kaninchenhoden inokuliert. Die Kaninchen erkrankten an einer syphilitischen Orchitis.

YOGESWARI führte 1971 eine Studie über die Persistenz von Treponema pallidum in Geweben und Körperflüssigkeiten von 43 Menschen durch, die in verschiedenen Stadien an Syphilis erkrankt waren (38). 40 von ihnen hatten eine adäquate Penicillinbehandlung erhalten und drei sind unbehandelt geblieben. Zum Nachweis der Treponemen fanden folgende Methoden Verwendung: Übertragung auf Kaninchen, Dunkelfeldmikroskopie, Fluoreszenz-Antikörper-Test und drei Verfahren der Silberimprägnation. Bei 13 von den 40 Behandelten ließen sich Treponemen nachweisen: sieben Mal im Kammerwasser, vier Mal in Lymphknoten und einmal im Gehirn sowie einmal im Aortengewebe. Mit Ausnahme eines unbehandelten

Falles konnte die Virulenz der persistierenden Treponemen im Tierversuch nicht bewiesen werden.

Das Fortschreiten von Ocular- und Neurosyphilis trotz adäquater antibiotischer Behandlung veranlaßte SOWMINI zur Untersuchung sieben derartiger Fälle (33). Sechs Fälle wiesen zusätzlich zu anamnestischen, epidemiologischen und klinischen Zeichen der Syphilis positive serologische Reaktionen in Blut und Cerebrospinalflüssigkeit auf. In einem Fall einer behandelten Congenitalsyphilis mit interstitieller Keratitis waren die serologischen Tests negativ geworden. Zwei der Patienten hatten gleichzeitig Tuberkulose, zwei waren unterernährt. Bei keinem der sieben Patienten gelang es, Treponemen in Körperflüssigkeiten bzw. Geweben nachzuweisen, was nach SOWMINI aber nicht bedeutet, daß sie nicht doch in den Läsionen vorhanden waren. Der Verfasser vertritt die Auffassung, daß einige Formen der Erkrankung wegen eines durch Syphilis verursachten Gewebeschadens fortschreiten, gleichgültig ob die Erreger durch die Behandlung eliminiert wurden oder nicht. SOWMINI meint ferner, daß es möglich sei, daß chronische Infektionen wie Lepra, Tuberkulose und Filariasis, die in den tropischen Gegenden beheimatet sind (SOWMINI führte seine Untersuchungen in Madras, Indien, durch), das klinische Fortschreiten begünstigen.

IV. Beobachtung persistierender Treponemen bei Tieren

1957 wurden von COLLART und Mitarbeitern (5a, c) 50 Kaninchen mit 50 Millionen *Treponemata pallida* intratestikulär inokuliert (Nichols-strain). Sämtliche Tiere wiesen nach normaler Inkubationszeit eine Orchitis auf.

1. Phase vor Einsetzen der Therapie

Zwei Jahre lang wurden die inokulierten Tiere beobachtet und regelmäßig serologisch untersucht. Der TPI-Test zeigte kontinuierlich ansteigende Werte und erreichte 24 Monate nach Impfung einen Durchschnittswert von 3000 (Minimum 800 und Maximum 10 000).

18 Monate nach der Impfung wurde von den 38 überlebenden Kaninchen Lymphknotengewebe aus der Kniekehle entfernt und auf die gleiche Anzahl gesunder Kaninchen übertragen.

Ergebnisse:

29 Kaninchen zeigten eine Läsion an der Impfstelle.

2 wiesen keine sichtbaren Veränderungen auf; nur durch den TPI-Test konnten Treponemen nachgewiesen werden.

7 Tiere zeigten weder klinische Veränderungen noch konnten durch den TPI-Test Treponemen nachgewiesen werden.

2. Phase der Therapie zwei Jahre nach Inokulation

Bei Einsetzen der Behandlung nach zwei Jahren lebten aus der ursprünglichen Gruppe nur noch 27 Tiere, 20 von diesen erhielten 200 000 I.E. Benzathin-Penicillin G pro kg Körpergewicht innerhalb von 15 Tagen, verteilt auf 4 Injektionen.

7 Kaninchen stellten die Kontrollgruppe dar, sie erhielten keine Behandlung.

3. Posttherapeutische Phase

Serologische, bakteriologische und biologische Untersuchungen wurden durchgeführt:

a) Serologische Untersuchungen:

In der Kontrollgruppe sanken in der Zeit vom zweiten bis zum vierten Jahr die TPI-Titer von 3000 auf 300 ab.

Bei den behandelten Tieren reduzierten sich die Werte gleichmäßig von ca. 3000 vor der Behandlung bis auf 150 eineinhalb Jahre danach, ohne jedoch ganz auf Null zu sinken.

b) Bakteriologische Untersuchungen:

Acht bis zwölf Monate nach Beendigung der Behandlung wurden Lymphknoten aus der Kniekehle von allen 27 Versuchstieren (20 behandelte und 7 unbehandelte Tiere) entfernt. Das Lymphknotenmaterial wurde auf Objektträgern ausgestrichen und mit dem Silberimprägnationsverfahren nach Dieterlé gefärbt. Bei Betrachtung im Mikroskop konnten Treponemata pallida dank deren charakteristischer Morphologie bei sämtlichen 27 Tieren gefunden werden.

c) Biologische Untersuchungen:

Von den 27 Versuchstieren (20 behandelte und 7 unbehandelte Tiere) wurde Lymphknotenmaterial gewonnen und auf das Scrotum gesunder Tiere übertragen.

Betrachtet man die Gruppe, die mit Lymphknotengewebe der 20 behandelten Kaninchen inokuliert wurde, so konnte nur in einem Fall ein positives Ergebnis registriert werden. Der TPI-Test wies in diesem Fall positive Werte auf und *Treponemata pallida* konnten mit dem Silberimprägnationsverfahren nach Dieterlé dargestellt werden. Bei den anderen Empfängern entstanden weder syphilitische Erscheinungen, noch konnten positive TPI-Werte registriert werden.

Das von den 7 Tieren der Kontrollgruppe gewonnene Material wurde zu zwei verschiedenen Zeitpunkten auf gesunde Tiere übertragen, nämlich 24 und 36 Monate nach Erstinokulation derselben mit *Treponemata pallida*. Die erste Übertragung führte zur Entwicklung von Syphilomen bei 6 Kaninchen; in einem siebten Fall konnte eine serologisch nachweisbare Lues ohne sichtbare Zeichen diagnostiziert werden. Die Versuche ca. 12 Monate später ergaben nur in zwei Fällen positive Ergebnisse, nachgewiesen durch die Entstehung kleiner Läsionen, die schnell wieder ausheilten.

4. Reaktion auf Cortison nach Infektion

13 Kaninchen, 12 behandelte und ein unbehandeltes, wurden drei Jahre nach der Inokulation mit *Treponema pallidum* einer Cortisonbehandlung unterzogen. Die Betrachtung der Tiere zwei Monate nach Cortisongabe zeigte bei zwei Tieren Erscheinungen einer manifesten Spätsyphilis.

Die Situation vier Jahre nach Beginn der Untersuchungen:

a) Kontrollgruppe:

Der TPI-Titer fiel von selbst, ohne jedoch negativ zu werden.

Sämtliche Lymphknoten enthielten *Treponemen*.

Bei der zweiten Übertragung von Lymphknotengewebe gelang der Nachweis von *Treponema pallidum* nur in zwei Fällen (Entstehung kleiner Läsionen).

b) Behandelte Gruppe:

Der TPI-Titer fiel schneller als bei der Kontrollgruppe, wurde aber nie negativ.

Sämtliche Lymphknoten enthielten *Treponemata pallida* 8-12 Monate nach Penicillintherapie.

Nach Übertragung konnte nur bei einem Kaninchen eine serologisch nachweisbare Lues ohne klinische Zeichen registriert werden, obwohl bei acht als negativ bezeichneten Empfängern *Treponema pallidum* in Lymphknoten nachweisbar war.

Nach Cortisongabe entstand bei zwei Kaninchen eine manifeste Lues.

SMITH hat eine umfangreiche Studie über experimentelle Okular- und Neurosyphilis bei Tieren durchgeführt (31b). Die über drei Jahre verlaufenden Untersuchungen begannen im August 1963, als die ersten Kaninchen und Affen mit einer Suspension von *Treponemata pallida* (ca. 5 Mill. Spirochäten/ml) inokuliert wurden. Die Inokulation erfolgte an verschiedenen Stellen. Für die neurosyphilitischen Untersuchungen wurden *Treponemen* direkt in die Cisterna magna injiziert. Am Auge erfolgte die Injektion in Cornea, Conjunktiva, Vorderkammer, Glaskörper, Sclera und den Sehnerv. Keines der Tiere wurde während des Untersuchungszeitraumes behandelt. Serologische Untersuchungen wurden mit den VDRL-, TPI- und FTA-Tests durchgeführt. Zum Nachweis vorhandener *Treponemen* im spätsyphilitischen Stadium war der Übertragungsversuch auf gesunde Tiere von größter Bedeutung. Durch Lymphknotenbiopsie konnten hiermit *Treponemen* nachgewiesen werden, wo keine Seroreaktivität vorhanden war.

SMITH faßte die Ergebnisse seiner Untersuchungen folgendermaßen zusammen:

1. Kaninchen und Affen, die mit virulenten Syphiliserregern inokuliert wurden und ohne Behandlung blieben, wiesen nach der abgelaufenen Inkubationszeit syphilitische Erscheinungen auf, blieben aber seronegativ. Dieser serologische Befund änderte sich während der dreijährigen Beobachtungszeit nicht.
2. Übertragungsversuche brachten positive Ergebnisse, obwohl serologische Tests, die während einer Beobachtungszeit von zwei Jahren sieben Mal durchgeführt wurden, negativ waren.

3. Eine Impfung mit Syphiliserregern führte zu klinisch diagnostizierbaren Erscheinungen in einigen Tieren, andere dagegen zeigten keine klinischen Zeichen einer Syphilis.
4. Oft war es notwendig, die Tiere über einen Zeitraum bis zu zwei Jahren zu beobachten, um eine Infektion nachzuweisen.
5. Im Kammerwasser von Kaninchen und Affen, deren Augen keine biomikroskopischen Zeichen einer Krankheit aufwiesen, konnten mit Hilfe des Fluoreszenz-Antikörper-Tests Spirochäten nachgewiesen werden.

Eine weitere Arbeit zum gleichen Thema legte YOBS vor. Sie befaßte sich mit dem Problem der Persistenz von Treponemen nach Behandlung einer Spätsyphilis und deren klinischer Bedeutung (37b). Die Versuchsgruppe umfaßte 34 Kaninchen, die 14 bis 22 Monate vorher mit *Treponema pallidum* inokuliert worden waren. Diese wurden in zwei Gruppen eingeteilt: 23 Kaninchen wurden mit Benzathin-Penicillin G behandelt (vier Injektionen von 50 000 I.E./kg Körpergewicht im Abstand von fünf Tagen), eine Kontrollgruppe von 11 Kaninchen wurde nicht behandelt. YOBS beobachtete beide Gruppen 12 Monate lang. Am Ende dieses Zeitraumes lebten nur noch 18 behandelte und 11 Kontrolltiere. Alle Tiere waren TPI-positiv. Lymphknoten aus der Kniekehle der noch lebenden 29 Tiere wurden entfernt und auf TPI-negative Kaninchen übertragen. Diese Empfängertiere wurden gleichfalls 12 Monate beobachtet.

Ergebnisse: Gleich nach der Übertragung des Lymphknotenmaterials der 11 unbehandelten Kontrolltiere auf die gleiche Anzahl TPI-negativer Empfängertiere entstand in sieben der Empfängertiere eine dunkelfeldpositive Orchitis. 12 Monate später zeigten fünf dieser Empfängertiere TPI-positive Reaktionen, vier zeigten negative, zwei waren gestorben. Keines der gesunden Kaninchen, das als Empfänger von Lymphknotenmaterial der penicillinbehandelten Tiere diente (18 Tiere), entwickelte eine dunkelfeldpositive Orchitis bzw. syphilitische Erscheinungen. Nach 12 Monaten wiesen sämtliche 16 überlebenden Empfängertiere negative TPI- und VDRL-Tests auf.

YOBS hat die Wirkung des Cortisons an Tieren, die im Spätstadium der Syphilis mit Penicillin behandelt worden waren, untersucht. Beobachtet wurde auch die Wirkung des Cortisons an Tieren, die menschliches

Lymphknotenmaterial empfangen hatten, wobei die Spender bereits eine Syphilisbehandlung erhalten hatten und noch TPI-positive Reaktionen aufwiesen. Die Verfasserin interessierte die Frage der Immunitätsveränderung nach Cortisongabe. Hierzu wurden Tiere aus vorausgehenden Untersuchungen herangezogen (siehe S. 11 und 12). 16-18 Monate nach Inokulation von Lymphknotengewebe der 45 bereits behandelten TPI-positiven Patienten (S.11) auf Tiere bekamen diese Cortison. 13 Monate nach Inokulation von Lymphknotengewebe der fünf wiederbehandelten Patienten (S. 11) auf Tiere erhielten diese gleichfalls Cortison. Als Kontrollgruppe zu den Empfängertieren menschlichen Lymphknotengewebes diente eine Gruppe von Kaninchen mit einer seit 16-18 Monaten bestehenden unbehandelten Syphilis. Kaninchen aus vorherigen Untersuchungen, die im Spätstadium der Syphilis mit Penicillin behandelt worden waren, erhielten ebenfalls Cortison. Als Kontrollgruppe hierzu wurden Tiere herangezogen, die eine seit 30-36 Monaten bestehende unbehandelte Syphilis hatten.

Ergebnisse: Gemessen an der Entwicklung einer dunkelfeldpositiven Orchitis oder einer serologischen Reaktivität oder beider, traten Infektionen bei den Tieren auf, die Blut von zehn der Kontrolltiere übertragen bekommen hatten. Blut von penicillinbehandelten Kaninchen und von Kaninchen, die mit Lymphknotengewebe von antisypilitisch behandelten Patienten inokuliert worden waren, verursachte nach Übertragung keine Infektion in den Empfängertieren.

YOGESWARI (38) hat Untersuchungen angestellt, um die Überlebensfähigkeit von *Treponemata pallida* im Lymphknotengewebe von Kaninchen zu beobachten. Die Untersuchungen wurden durchgeführt bei:

- a) Unbehandelten Tieren
- b) Penicillinbehandelten Tieren
- c) Cortisonbehandelten Tieren

Eine Gruppe von 36 Kaninchen wurde mit *Treponemata pallida* infiziert. 26 von diesen Tieren blieben ohne Penicillinbehandlung. Um eine eventuelle Immunitätsveränderung zu erreichen, bekamen 9 Kaninchen aus der Gruppe der unbehandelten Tiere Cortison. Nach einer Beobachtungszeit

von 6-12 Monaten wurde Lymphknotengewebe von den 9 Tieren, die Cortison erhalten hatten, entfernt und auf gesunde Kaninchen übertragen. Die 10 übrigen Tiere aus der Gruppe der 36, die mit *Treponema pallidum* infiziert worden waren, erhielten eine Behandlung mit Benzathin-Penicillin G. Nach einer abgelaufenen Beobachtungszeit von 6-12 Monaten wurde Lymphknotengewebe auch von diesen 10 Tieren entfernt und auf gesunde Kaninchen übertragen.

Ergebnis: In Lymphknoten der 17 unbehandelten Kaninchen konnte durch Übertragung auf Tiere die Anwesenheit von *Treponema pallidum* nachgewiesen werden. Bei den restlichen 9 der unbehandelten Kaninchen, bei denen sich im Tierversuch keine *Treponemata pallida* nachweisen ließen, zeigte sich auch nach Cortisongabe keine Veränderung dieser Situation. Auch bei den penicillinbehandelten Tieren blieb der Übertragungsversuch negativ.

1971 legten COLLART und Mitarbeiter eine Zusammenfassung ihrer Untersuchungen über experimentelle Syphilis bei Kaninchen vor (6). Unter anderem beschäftigten sie sich mit dem Spätstadium dieser Erkrankung, wobei folgende Beobachtungen gemacht wurden:

1. Die Treponemen waren sehr schwer zu entdecken, da ihre Zahl gering und ihre Form oft atypisch war. Sie konnten hauptsächlich in Lymphknoten gefunden werden, aber auch im Kammerwasser und in der Cerebrospinalflüssigkeit.
2. Die Virulenz war stark reduziert. Nach Lymphknotenübertragung ergaben sich ein Jahr nach Infektion in 75 % der Fälle positive Ergebnisse; zwei Jahre danach nur noch in 33 % der Fälle, wobei die Inkubationszeit von 30 auf 145 Tage zunahm. Die Treponemen hatten ihre Lebensfähigkeit behalten.
3. Die Titer der immobilisierenden Antikörper nahmen allmählich ab, erreichten aber nie negative Werte.
4. Bei einem mittleren Penicillin-Blutspiegel von 6.3 E/ml waren die mittlere Lymphknotenkonzentration 1.9 E/ml und die mittlere Konzentration im Hoden 0.55 E/ml.
5. Die Penicillinbehandlung einer weniger als drei Monate bestehenden Infektion führte zur Heilung mit Beseitigung der Treponemen.

Lymphknotenmaterial dieser behandelten Syphiliskranken, das auf gesunde Kaninchen übertragen wurde, konnte weder Läsionen, noch eine positive TPI-Reaktion erzeugen. Auf der anderen Seite konnten bei Infektionen, die trotz Penicillinbehandlung zwei Jahre oder länger bestanden, Treponemen gefunden werden. Die Virulenz derselben konnte durch Lymphknotenübertragung nachgewiesen werden; hier entstanden in 5 % der Fälle syphilitische Erscheinungen.

6. Cortisonbehandlung konnte einige Infektionen reaktivieren, wobei klinische Manifestationen auftraten.

Die Verfasser schlussfolgerten: Der Wirt erwirbt in der Zeit vor der Behandlung eine Fähigkeit zur Resistenz, so daß sich die Parasiten in einem Zustand des Kommensalismus befinden. Sie schließen die Möglichkeit aber nicht aus, daß die Treponemen unter gewissen noch unbekannten biologischen Bedingungen ihre Virulenz zurückgewinnen können. Das Spätstadium entspricht nicht einem Stadium "bakteriologischer Sterilisation".

V. Diskussion

Im Allgemeinen sind die klinischen Ergebnisse der Penicillinbehandlung einer Syphilis zufriedenstellend. Eine Behandlung im Frühstadium der Erkrankung ist eine "therapia magna sterilisans". Eine andere Situation ist aber gegeben, wenn die Penicillintherapie erst spät nach Beginn der Erkrankung einsetzt. Die Persistenz der Treponemen und deren Anwesenheit trotz ausreichender Penicillinbehandlung wirft die Frage nach der Wirksamkeit der heute üblichen Therapie der Spätsyphilis auf. Offensichtlich gelingt es nicht, alle Treponemen zu vernichten, nachdem diese über Jahre im Wirt residiert und höchstwahrscheinlich dort gewisse Veränderungen erlitten haben. Die meisten Untersuchungen beziehen sich auf das Überleben des Syphiliserregers in Kammerwasser und Lymphknoten.

Verschiedene Faktoren können für die Persistenz von *Treponemata pallida* im Organismus verantwortlich gemacht werden:

a) Penicillinwirkspiegel im Kammerwasser:

Zur Frage, ob das in der Behandlung verwendete Penicillin tatsächlich

an die Mikroorganismen im Kammerwasser in genügend hoher und wirksamer Konzentration gelangt, ist folgendes bekannt: Penicillin kann die Blut-Kammerwasserschranke nur schwer überwinden, um die intraocularen Spirochäten anzugreifen. Wiederholte hohe Penicillinserumspiegel sind notwendig, da das Penetrationsgefälle vom Blut ins Augengewebe sehr steil ist. RECORDS und ELLIS (28) haben feststellen können, daß Ampicillin eine Plasmakonzentration von 21 µg/ml erreichen muß, bevor das Antibiotikum einzudringen vermag.

Untersuchungen von PECHERE (27) deuten darauf hin, daß ein Versagen der Penicillintherapie bei manchen Syphiliskranken nicht auf einer ungenügenden Konzentration des Antibiotikums beruht. Der Verfasser unterstreicht, daß, obwohl Penicillin in erkrankten Geweben eine niedrigere Konzentration aufweist als im Serum, diese Konzentration völlig ausreichend ist, um die Treponemen *in vitro* abzutöten. PECHERE hat weiter feststellen können, daß Penicillin in syphilitisch verändertem Gewebe in höherer Konzentration vorhanden ist, als in gesundem Gewebe. Es müssen also andere Faktoren für das Versagen der Penicillintherapie verantwortlich sein.

b) Generationswechsel der Treponemen:

Praktisch nichts ist uns über den Generationswechsel der Treponemen in den späten Stadien der Syphilis bekannt, in denen die körpereigenen Abwehrvorgänge des Menschen zur Wirkung gekommen sind und der uferlosen Vermehrung der Treponemen Einhalt geboten haben. Wahrscheinlich sind die Generationszeiten der Treponemen nach Einsatz der körpereigenen Abwehr verlängert und damit die Angriffsmöglichkeiten des Penicillins vermindert.

c) Die intrazelluläre Lage der Treponemen:

Es muß angenommen werden, daß die meisten Treponemen nach Penicillinexposition absterben, einige jedoch, geschützt durch ihre intrazelluläre Lage, überleben. Treponemen befinden sich in den Wänden von Blut- und Lymphgefäßen und gelangen nach Penetration ins Lumen auf dem Blut- bzw. Lymphwege an entfernte Organe. Hier können sie in Plasmazellen und Lymphknoten lange verbleiben. Die Reaktion des Körpers auf solche

Treponemen ist reduziert. Es besteht allgemein keine Einigkeit, ob diese Erreger leben oder tot sind.

d) Zystenbildung:

Ob die Zystenbildung, die gleichfalls einen Schutzmechanismus gegen Penicillin darstellt, auch beim Menschen vorkommt, ist bis heute nicht erwiesen. Es ist lediglich gelungen, im Schanker eines Kaninchens Zysten elektronenmikroskopisch nachzuweisen.

d) L-Formen:

Es ist aus den experimentellen Untersuchungen von OVCINNIKOV, DELEKTORSKIJ und USTIMENKO hervorgegangen, daß Treponemen in Streßsituationen L-Formen bilden können. Die L-Form des Erregers besitzt eine defekte Zellwand, die es dem Penicillin unmöglich macht, seine Wirkung zu entfalten. Sollten solche L-Formen auch im Gewebe syphiliskrankter Patienten gebildet werden können, dürften sie eine große Rolle spielen für den klinischen Verlauf der Erkrankung, sowie für Virulenz und Pathogenität der Mikroorganismen. Diagnostische Schwierigkeiten und Therapieresistenz sind Probleme, die mit der Umwandlung der Treponemen in die L-Form verbunden sind. Hier öffnet sich ein großes Feld für weitere Untersuchungen.

Bei den Untersuchungen über die Überlebensfähigkeit der Syphiliserreger muß in Betracht gezogen werden, daß es sich bei diesen oft um schwer erkennbare Gebilde handelt. Es wird von treponemaähnlichen Gebilden und von Spirochäten im Allgemeinen gesprochen. Auch Artefakte wurden schon für Treponemen gehalten.

Der dunkelfeldmikroskopische Nachweis von Erregern nach gelungener Übertragung auf gesunde Kaninchen gilt als sicherster Beweis für virulente *Treponemata pallida*, jedoch bedürfen diese nach Übertragung einer gewissen Akklimatisationszeit und einer verhältnismäßig langen Inkubationszeit. Der Test ist außerdem schwer durchführbar und dann unsicher, wenn die Erreger spärlich sind, wie es in Geweben von Spätsyphilitikern der Fall ist. Es liegen bisher wenige Erfahrungen mit Übertragungsversuchen von Erregern aus dem Spätstadium, sowohl der behandelten als auch der unbehandelten Syphilis, vor. Zwar zeigt ein positives Ergebnis die Anwesenheit von kaninchenvirulenten *Treponemata pallida* an, doch ist die Bedeutung eines negativen Ergebnisses unsicher.

Syphilitische Erscheinungen im Spätstadium wurden in den letzten zwei Jahrzehnten immer seltener beobachtet, da durch verbesserte Diagnostik und durch Verwendung von Penicillin in der Syphilisbehandlung viele therapeutische Probleme gelöst werden konnten. Diese Abnahme der Zahl der Patienten mit klinisch nachweisbarer Spätsyphilis dürfte ein Zeichen dafür sein, daß die im Organismus persistierenden Treponemen nicht kausal für die Entstehung von Krankheitssymptomen verantwortlich sind. Wenn es umgekehrt wäre, müßte man heute eine Zunahme der Patienten mit spätsyphilitischen Erscheinungen beobachten können. Man steht heute auf dem Standpunkt, daß die persistierenden Treponemen nicht als pathogenetischer Faktor angesehen werden dürfen, da sich eine Behandlung in noch so hohen Dosen als wirkungslos erwiesen hat. Unklar bleibt allerdings, ob im Kammerwasser persistierende Treponemen bei der Auslösung entzündlicher Augenveränderungen eine Rolle spielen.

Daß die Spätphase bei den meisten behandelten Syphilitikern asymptomatisch verläuft, bedeutet nicht, daß es zu einer "bakteriologischen Sterilisation" gekommen ist. Eine Penicillinbehandlung, die lange nach Krankheitsbeginn einsetzt, vermag die Treponemen nicht mehr zu vernichten. So können Treponemen im Kammerwasser eines Spätsyphilitikers mit negativer Serologie vorhanden sein, ohne hier zu krankhaften Augenveränderungen zu führen. Für die Beseitigung der im Kammerwasser persistierenden Treponemen bei Patienten mit okularer Spätsyphilis kennen wir bis heute keine wirksame Therapie.

Es ist wichtig festzustellen, daß keine notwendige Beziehung zwischen klinischen Manifestationen und serologischen Befunden besteht. Dies trifft zu, gleichgültig welche serologischen Tests Verwendung finden.

Die Diagnosestellung einer Spätlues basiert auf klinischen Erscheinungen und kann mit großer Sicherheit gestellt werden, unabhängig von den Ergebnissen der Laboruntersuchungen.

Die Beurteilung des Behandlungsergebnisses einer Spätsyphilis ist mit Schwierigkeiten verbunden. Ein Versagen der Behandlung und damit eine Indikation für eine erneute Behandlung liegt laut LUGER (21) dann vor,

wenn der Reagintiter

- a) hoch war und sechs bis zwölf Monate nach Abschluß der Behandlung weiter hoch bleibt,
- b) niedrig war oder wurde und dann kontinuierlich über mehrere Titerstufen wieder ansteigt oder klinische Zeichen eines Rezidives vorliegen.

Die Behandlung gilt als erfolgreich und es besteht keine Indikation für eine erneute Therapie, wenn:

- a) der Titer fällt und auf einem niedrigen Niveau bleibt,
- b) der Titer bereits niedrig war und unverändert bleibt.

Die Entdeckung von persistierenden Treponemen nach Behandlung einer Spätsyphilis ändert vorläufig nichts am heute gültigen Standpunkt, daß es sich dabei nicht um Rezidive handelt und daß eine einmalige Penicillinbehandlung der Syphilis ausreichend ist.

C. ZUSAMMENFASSUNG

Diese Dissertation gibt einen Literaturüberblick zur Frage des Überlebens von *Treponema pallidum* nach ausreichender Penicillinbehandlung. Sie berücksichtigt dabei den Zeitraum von 1962 bis heute. Einigkeit besteht darüber, daß Treponemen eine Penicillinbehandlung in der Spätphase überleben können. Sie sind u.a. in Lymphknoten und Kammerwasser nachweisbar. Es hat sich im Tierversuch gezeigt, daß die Treponemen ihre Vitalität behalten haben, doch gibt es Grund zur Annahme, daß sie ihre Virulenz oder einen Teil davon verloren haben und als Kommensalen im Organismus weiterleben. Die Durchsicht der Literatur zeigt aber Uneinigkeit darüber, welche Rolle diese persistierenden Treponemen für den Verlauf der Erkrankung spielen. Angesichts der ständig sinkenden Zahl der Spätsyphilisfälle liegen wir mit großer Wahrscheinlichkeit richtig mit der Annahme, daß die persistierenden Treponemen nicht als pathogenetischer Faktor angesehen werden dürfen. Es muß aber noch offen gelassen werden, inwieweit im Kammerwasser persistierende Treponemen für Augenveränderungen verantwortlich sind. Hier bedarf es weiterer Untersuchungen.

1. ABE, S.:
Electron microscopic observation of syphilis. 2. The ultrastructure of rabbit syphilitic orchitis.
Bull.Pharm.Res., Inst. 68, 1-8 (1967)
2. AZAR, H.A.,
TUAN DUC PHAM,
KURBAN, A.K.:
An electron microscopic study of a syphilitic chancre.
Arch.Path., 90, 143-150 (1970)
3. AZAR, H.A.,
TUAN DUC PHAM:
Phagocytic engulfment of Treponema pallidum by plasma cells.
WHO/VDT/RES/ 255, (1971)
4. CHRISTMAN, E.H.,
HAMILTON, R.W.,
HEATON, C.L.,
HOFFMEYER, I.M.:
Intraocular treponemes.
Arch.Ophthalm., 80, 303-307 (1968)
5. COLLART, P.,
BOREL, L.-J.,
DUREL, P.:
 - a) Ann.Inst.Pasteur 102, 596 (1962)
 - b) Ann.Inst.Pasteur 102, 693 (1962)
 - c) Research on the effectiveness of penicillin therapy during late experimental and human syphilis.
Ann.Derm.Syph., 89, 488-504 (1962)
 - d) Persistence of Treponema pallidum in late syphilis in rabbits and humans, notwithstanding treatment.
In: Proceedings of World Forum on Syphilis and other Treponematoses, Washington, D.C., Public Health Service Publication No. 997, Sept. 4-8, 1962, pp. 285-91.
 - e) Ann. Inst.Pasteur 997, 285-91 (1964)

6. COLLART, P.,
FRANCESCHINI, P.,
DUREL, P.:
Experimental rabbit syphilis.
Brit.J.vener.Dis., 47, 389 (1971)
7. DIENES, L.,
WEINBERGER, H.J.:
Bact.Rev., 15, 245 (1951)
8. DUNLOP, E.M. et al.:
a) Study of late ocular syphilis.
Demonstration of treponemes in
aqueous humor and cerebrospinal
fluid.
3. General and serological findings.
Trans.Ophthalm.Soc.U.K., 88, 275-94
(1969)
b) Persistence of Treponemes after
Treatment.
British Medical Journal 2, 577-80
(1972)
9. DRUSIN, L.M.,
ROUILLER, G.C.,
CHAPMAN, G.B.:
Electron microscopy of Treponema
pallidum occurring in a human primary
lesion.
J.Bact., 97, 951-55 (1969)
10. GARDNER, A.D.:
Lancet, I, 658 (1945)
11. GOLDMAN, J.N.,
GIRARD, K.F.:
Intraocular treponemes in treated
congenital syphilis.
Arch.Ophthalm., 78, 47-50 (1967)
12. GOLDMAN, J.N.:
A review of therapeutic studies in
late syphilis.
Presented at the Neuro-Ophthalmology
course, 4-8 January 1971, Miami Beach,
Florida

13. HARDY, J.B. et al.: Failure of penicillin in a newborn with congenital syphilis.
J.A.M.A. 212, 1345-49 (1970)
14. HASEGAWA, T.: Electron microscopic observation on the lesions of condyloma latum.
Brit.J.Derm., 81, 367-74 (1969)
15. HUJMANS, W.,
van BOVEN, C.P.A.,
CLASENER, H.A.L.: The mycoplasmatales and the L-phase of bacteria.
In: Hayflick, L. ed.,
Appleton-Century-Crofts. New York
(1969)
16. HOBBY, G.L.,
MEYER, K.,
CHAFFEE, E.: Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 50, 281 (1942)
17. KERN, A.: Medicamentum 12, 194 (1971)
18. KERN, A.
SÖNNICHSEN, N.: Penizillintherapie der Syphilis von heute in kritischer Sicht.
Zschr.ärztl.Fortbild. 65, Jg.H.17
(1971)
19. LAUERDALE, V.,
GOLDMAN, J.N.: Serial ultrathin sectioning demonstrating the intracellularity of T. pallidum: An electron microscopic study.
Brit.J.Vener.Dis., 48, 87 (1972)
20. LEDERBERG, J.: J.Bact., 73, 144 (1957)

21. LUGER, A.: Wiener klinische Wochenschrift 26
(1967)
22. MAGNUSON, H.J.,
EAGLE, H.,
FLEISCHMAN, R.: Amer.J.Syph., 32, I (1948)
23. OVCINNIKOV, N.M.,
DELEKTORSKIJ, V.V.:
a) Further study of ultrathin sections
of Treponema pallidum under the
electron microscope.
Brit.J.Vener.Dis.44, 1-34 (1968)
b) Further studies of the morphology
of Treponema pallidum under the
electron microscope.
Brit.J.Vener.Dis.45, 87-116 (1969)
c) Current concepts of the morphology
and biology of Treponema pallidum
based on electron microscopy.
Brit.J.Vener.Dis. 47, 315 (1971)
d) Phagocytosis in Syphilis and Yaws.
Brit. J.Vener.Dis.48, 227 (1972)
e) Effect of crystalline penicillin
and bicillin-1 on experimental
syphilis in the rabbit (Electron
microscop study)
Brit.J.Vener.Dis.48, 327 (1972)
24. OVCINNIKOV, N.M.,
DELEKTORSKIJ, V.V.,
USTIMENKO, L.M.: L-forms of Treponema pallidum.
WHO/VDT/RES/ 225, (1970)
25. PARK, J.T.,
STROMINGER, J.L.: Science 125, 99 (1957)

26. PARK, J.T.,
JOHNSON, J.J.:
J.Biol.Chem., 179, 585 (1949)
27. PECHERE, J.C.,
FRANCESCHINI, Ph.,
COLLART, P.:
Penicillin concentration in the
serum, lymphnodes and testicles
of 31 healthy or syphilitic rabbits
given penicillin therapy.
WHO/VDT/RES/ 22, (1970)
28. RECORDS, R.E.,
ELLIS, P.P.:
The intraocular penetration of
ampicillin, methicillin and oxacillin.
Amer.J.Ophthal., 64, 135 (1967)
29. RICE, N.S. et al.:
Demonstration of treponeme-like forms
in cases of treated and untreated late
syphilis and of treated early syphilis.
Brit.J.Vener.Dis., 46, 1-9 (1970)
30. SCHRINNER, E.:
Zum Wirkungsmechanismus der Antibiotika.
Deutsches Medizinisches Journal,
22. Jahrgang 1971
31. SMITH, J. LAWTON, et al.:
a) Recovery of Treponema pallidum from
aqueous humor removed at cataract
surgery in man by passiv transfer
to rabbit testis.
Amer.J.Ophthal., 65, 242-7 (1968)
b) Spirochetes in late seronegative
syphilis, penicillin notwithstanding.
Charles C. Thomas publisher,
Springfield Ill. USA (1969), 343S.

32. SMITH, J.L.,
ISRAEL, C.W.:
a) The presence of spirochetes in late seronegative syphilis.
J.A.M.A. 199, 880-984 (1967)
b) Spirochetes in the aqueous humor in seronegative ocular syphilis.
Persistence after penicillin therapy.
Arch.Ophthal., 77, 474-477 (1967)
c) Recovery of spirochetes in the monkey by passiv transfer form late sero-negative syphilis.
Brit.J.Vener.Dis., 44, 109 (1968)
33. SOWMINI, C.N.:
Clinical progression of ocular syphilis and neurosyphilis despite treatment with massive doses of penicillin.
Failure to demonstrate treponemes in affected tissues.
Brit.J.Vener.Dis. 47, 348 (1971)
34. SYKES, J.A.,
MILLER, J.N.:
Intracellular location of Treponema pallidum (Nichols strain) in the rabbit testis.
WHO/VDI/RES/ 252 (1971)
35. TIMAKOV, V.D.,
KAGAN, G.Ja.:
Med.Gazeta, 26. November (1968)
36. WILLCOX, R.R.:
Perspectives in Venerology-1970.
Abstract on Hygiene.
Vol. 46, No. 10, October 1971
37. YOBBS, A.R. et al.:
a) Do treponemes survive adequate treatment of late syphilis.
Arch.Derm. (Chicago) 91, 379-389 (1965)

- b) Further observations on the persistence of *Treponema pallidum* after treatment in rabbits and humans.

Brit.J.Vener.Dis.44, 116-30 (1968)

38. YOGESWARI, L.,
CHACKO, C.W.:

Persistence of *T. pallidum* and its significance in penicillin-treated seropositive late syphilis.

Brit.J.Vener.Dis.47, 339-347 (1971)

Herrn Prof. Dr. med. D. Petzoldt danke ich für
die Überlassung des Themas und für seine wert-
volle Unterstützung und Hilfsbereitschaft bei
der Abfassung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 15. Juni 1944 wurde ich in Ludvika, Schweden, als Tochter von William Harjen und seiner Ehefrau Katy (geb. Forsgren) geboren.

Von 1951 bis 1955 besuchte ich eine private Grundschule in Göteborg, Schweden; von 1955 bis 1961 Schülerin der Sigrid Rudebeck's Schule in Göteborg und von 1961 bis 1964 Besuch des naturwissenschaftlichen Gymnasiums der gleichen Schule. Hier erwarb ich am 30. April 1964 das Zeugnis der Reife.

Nach dem Abitur studierte ich ein Jahr auf dem Columbia Union College in Maryland, USA.

Im April 1966 begann ich das Studium der Zahnmedizin an der Universität München. Nach der naturwissenschaftlichen Vorprüfung im Frühjahr 1967 legte ich die zahnärztliche Vorprüfung nach dem Wintersemester 1967/68 ab. Wie die vorklinischen, so belegte ich auch die klinischen Semester an der Universität München, wo ich am 14. Dezember 1971 mit der zahnärztlichen Prüfung das Studium beendete.

Von März 1972 bis Februar 1973 war ich als Zahnärztin in einer staatlichen Klinik der Volkzahnpflege in Varberg, Schweden, tätig.

Seit 1. März 1973 bin ich als zahnärztliche Assistentin in der Praxis von Dr. I. Peuser in Thierhaupten/Schwaben angestellt.

